

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP00/03935  
REC'D 04 AUG 2000  
16.06.00

#2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 6月21日

出 願 番 号

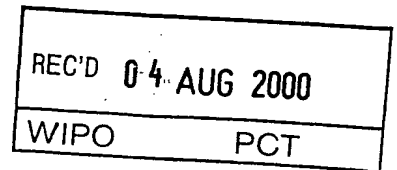
Application Number:

平成11年特許願第173763号

出 願 人

Applicant (s):

藤沢薬品工業株式会社



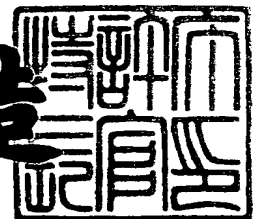
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3057409

【書類名】 特許願

【整理番号】 FP04909-00

【提出日】 平成11年 6月21日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/19

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府枚方市北山 1 丁目 2 3 - 6 1

【氏名】 檜垣 雅英

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市熊野町 4 - 2 0 - 2 2 2

【氏名】 今村 恵美子

【発明者】

【住所又は居所】 箕面市西小路 1 丁目 1 - 2 4

【氏名】 市原 正治

【発明者】

【住所又は居所】 茨木市白川 3 丁目 2 番 3 - 2 0 7

【氏名】 橋本 典夫

【発明者】

【住所又は居所】 京都市右京区西京極野田町 5 9 - 1 - 3 0 5

【氏名】 大東 篤

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市熊野町 4 - 2 0 - 3 1 3

【氏名】 神田 篤

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府箕面市小野原西 3 - 1 7 - 1 2

【氏名】 加々良 耕二

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代表者】 藤山 朗

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016621

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規用途

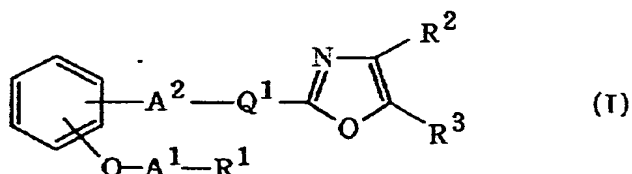
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストを活性成分とする、ヒトまたは動物における皮膚潰瘍または褥瘡の予防および／または治療用製剤。

【請求項 2】 ノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストを活性成分とする、ヒトまたは動物における糖尿病性皮膚潰瘍の予防および／または治療用製剤。

【請求項 3】 ノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストが、下記一般式 (I) または医薬として許容されるその塩であるところの請求項 1 または 2 記載の製剤。

【化 1】



[式中、 $R^1$  はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

$R^2$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

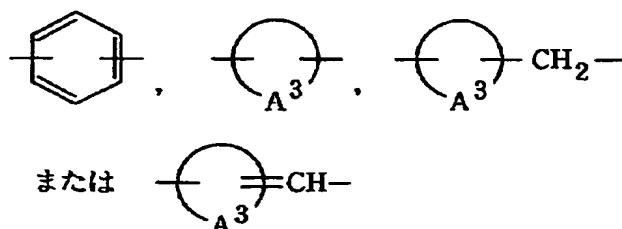
$R^3$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

$A^1$  は低級アルキレンであり、

$A^2$  は単結合または低級アルキレンであり、

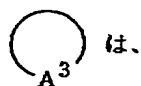
$-Q^1-$  は

【化 2】



(式中、

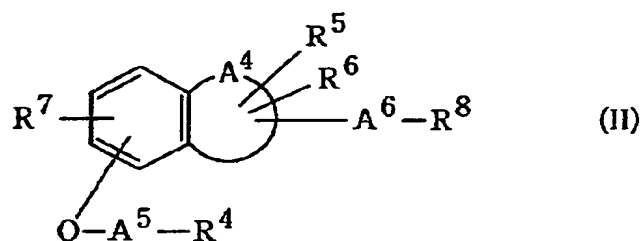
【化 3】



シクロ低級アルカンまたはシクロ低級アルケンであって、それらは各々に 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい) である。]

【請求項 4】 ノンプロスタノイドープロスタグランジン I<sub>2</sub> アゴニストが下記一般式 (I I) または医薬として許容されるその塩であるところの請求項 1 または 2 記載の製剤。

【化 4】



[式中、R<sup>4</sup> はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

R<sup>5</sup> は水素、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシであり、

R<sup>6</sup> は水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、低級アルキルまたはハロゲンであり、

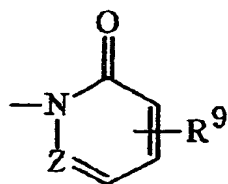
R<sup>7</sup> は水素またはハロゲンであり、

A<sup>5</sup> は低級アルキレンであり、

A<sup>6</sup> は単結合または低級アルキレンであり、

-R<sup>8</sup> は

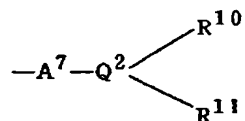
【化 5】



(式中、R<sup>9</sup> はモノ (またはジまたはトリ) アリール低級アルキルであり、Z は

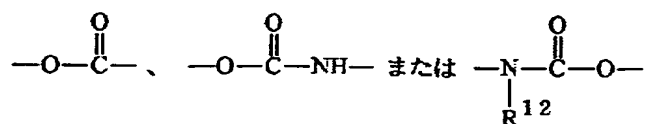
NまたはCHである)、または、

【化6】



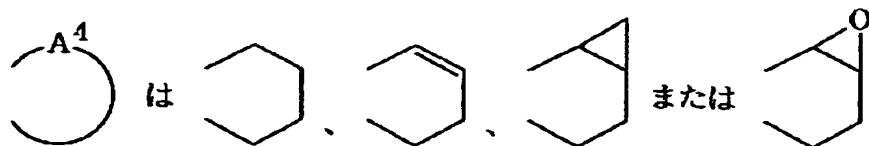
(式中、 $-A^7-$ は

【化7】



( $R^{12}$ は水素または低級アルキルである)であり、 $Q^2$ はNまたはCHであり、 $R^{10}$ はアリールであり、 $R^{11}$ はアリールである)であり、

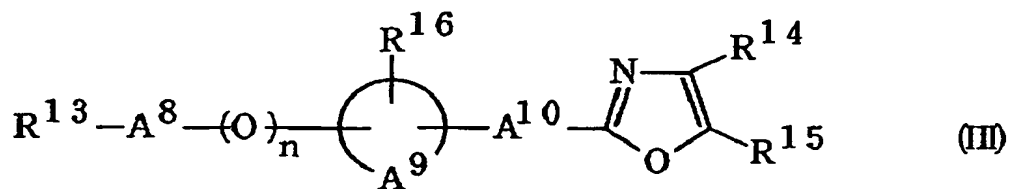
【化8】



である。]

【請求項5】 ノンプロスタノイドープロスタグランジン $I_2$  アゴニストが下記一般式 (III) または医薬として許容されるその塩であるところの請求項1または2記載の製剤。

【化9】



[式中、 $R^{13}$ はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

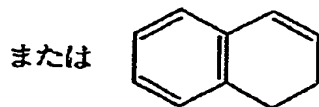
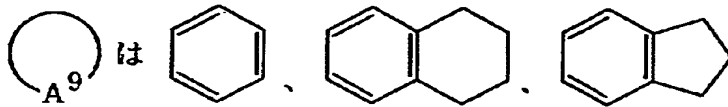
$R^{14}$ は1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

$R^{15}$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

$R^{16}$  は水素、低級アルキル、ヒドロキシまたはアリールであり、

$A^8$  は低級アルキレンであり、

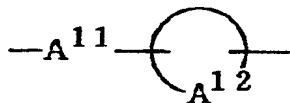
【化 10】



であり、

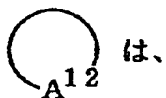
$-A^{10}-$  は

【化 11】



(式中、 $-A^{11}-$  は単結合、 $-CH_2-$  または  $-CO-$  であり、

【化 12】



シクロ (C5~C8) アルケン、シクロ (C7~C8) アルカン、ビスシクロヘプタン、ビスシクロヘプテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンまたはピペリジンであって、それらは各々に 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい)、または、

$-X-A^{13}-$  (式中、 $-X-$  は  $-O-$ 、 $-S-$  または  $-N(R^{17})-$  ( $R^{17}$  は水素、低級アルキルまたはアシルである)) であり、

$A^{13}$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレンである) であり、

n は 0 または 1 である。]

【請求項 6】 ノンプロスタノイドープロスタグランジン I<sub>2</sub> アゴニストが、

(1) [3-[[ (1S)-2-(4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-2-シクロヘキセン-1-イル] メチル] フェノキシ] 酢酸、

(2) [3-[[ (1S)-2-(4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-2-シクロペンテン-1-イル] メチル] フェノキシ] 酢酸、

(3) N, N-ジフェニルカルバミン酸 [[ (2R)-5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル] メチル] エステル、

(4) (1R)-1-[(2R)-2-(4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル]-5-カルボキシメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、もしくは

(5) [3-[[ (2R)-2-(4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル] メチル] フェノキシ] 酢酸

または医薬として許容されるその塩であるところの請求項 1 または 2 記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ノンプロスタノイドープロスタグランジン I<sub>2</sub> アゴニストを有効成分として含有する医薬製剤に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ノンプロスタノイドープロスタグランジン I<sub>2</sub> アゴニストの新規な用途に関する。

【0003】

より詳細には、本発明は、ヒトまたは動物における皮膚潰瘍 [たとえば、下肢の潰瘍を含む糖尿病性皮膚潰瘍、熱傷潰瘍 (やけど)、外傷性潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性壊疽など] および褥瘡 (床擦れ) など、特に糖尿病性皮膚潰瘍の予防お



よび／または治療のためにノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストを有効成分として含有する医薬製剤を提供することを課題とする。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

本発明の発明者らは、ノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストがヒトまたは動物における皮膚潰瘍〔たとえば、下肢の潰瘍を含む糖尿病性皮膚潰瘍、熱傷潰瘍（やけど）、外傷性潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性壊疽など〕および褥瘡（床擦れ）の予防および／または治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 0 5 】

【発明の実施の態様】

本発明の医薬製剤は、ノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストを活性成分として含有する医薬製剤を製造し、ヒトまたは動物における皮膚潰瘍〔たとえば、下肢の潰瘍を含む糖尿病性皮膚潰瘍、熱傷潰瘍（やけど）、外傷性潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性壊疽など〕および褥瘡（床擦れ）の予防および／または治療のためにヒトまたは動物に投与することにより実施される。

【 0 0 0 6 】

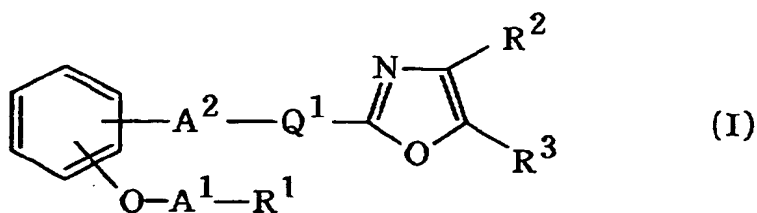
本発明のノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストとはプロスタグランジン骨格またはビシクロ〔3, 3, 0〕オクタン骨格もしくは2-オキサビシクロ〔3, 3, 0〕オクタン骨格を有しないプロスタグランジン  $I_2$  アゴニストをいう。

【 0 0 0 7 】

本発明の好ましいノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストは、つぎの化合物（I）：

【 0 0 0 8 】

【化 1 3】



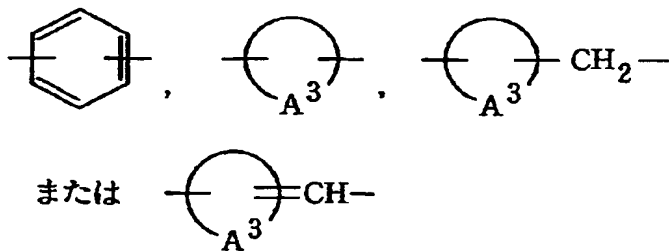
【0 0 0 9】

[式中、 $R^1$  はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、  
 $R^2$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、  
 $R^3$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、  
 $A^1$  は低級アルキレンであり、  
 $A^2$  は単結合または低級アルキレンであり、

【0 0 1 0】

— $Q^1$ —は

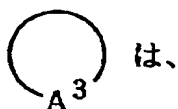
【化 1 4】



【0 0 1 1】

(式中、

【化 1 5】

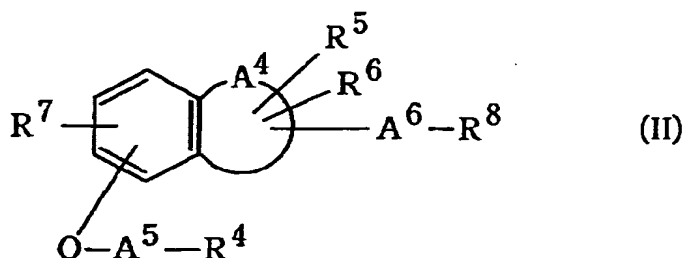


シクロ低級アルカンまたはシクロ低級アルケンであって、それらは各々に 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい) である。] ;

または、つぎの化合物 (II) :

【0012】

【化16】



【0013】

[式中、 $R^4$  はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

$R^5$  は水素、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシであり、

$R^6$  は水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、低級アルキルまたはハロゲンであり、

$R^7$  は水素またはハロゲンであり、

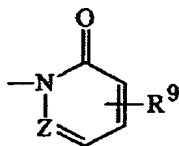
$A^5$  は低級アルキレンであり、

$A^6$  は単結合または低級アルキレンであり、

【0014】

$-R^8$  は

【化17】

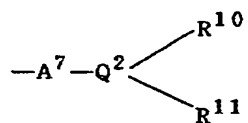


【0015】

(式中、 $R^9$  はモノ (またはジまたはトリ) アリール低級アルキルであり、ZはNまたはCHである) または

【0016】

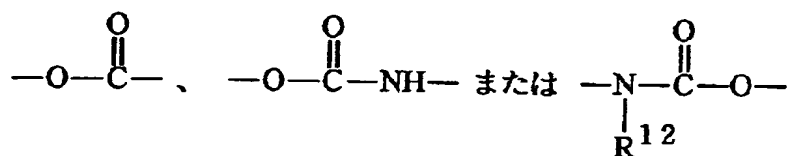
【化 18】



【0017】

(式中、 $-\text{A}^7-$ は

【化 19】

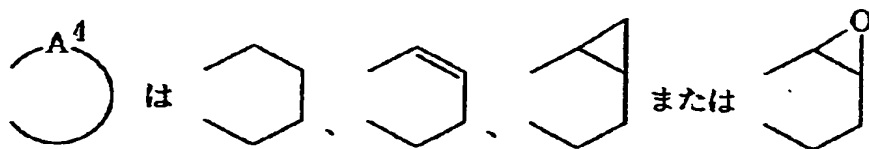


【0018】

( $\text{R}^{12}$ は水素または低級アルキルである)であり、 $\text{Q}^2$ はNまたはCHであり、 $\text{R}^{10}$ はアリールであり、 $\text{R}^{11}$ はアリールである)であり、

【0019】

【化 20】

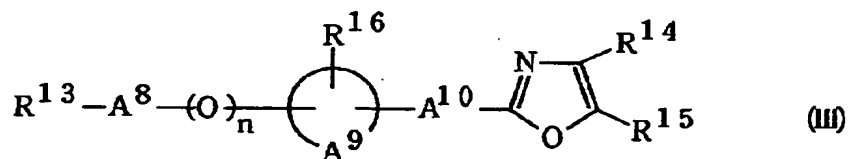


である。】；

または、つぎの化合物 (III)：

【0020】

【化 21】



【式中、 $\text{R}^{13}$ はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

$R^{14}$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

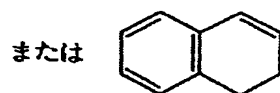
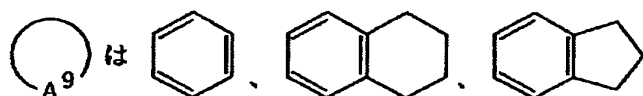
$R^{15}$  は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

$R^{16}$  は水素、低級アルキル、ヒドロキシまたはアリールであり、

【0 0 2 1】

$A^8$  は低級アルキレンであり、

【化 2 2】

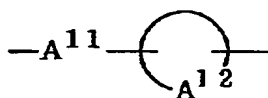


であり、

【0 0 2 2】

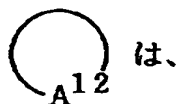
$-A^{10}-$  は

【化 2 3】



(式中、 $-A^{11}-$  は単結合、 $-CH_2-$  または  $-CO-$  であり、

【化 2 4】



シクロ (C 5 ~ C 8) アルケン、シクロ (C 7 ~ C 8) アルカン、ビスシクロヘプタン、ビスシクロヘプテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンまたはピペリジンであって、それらは各々に 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい) または

$-X-A^{13}-$  (式中、 $-X-$  は  $-O-$ 、 $-S-$  または  $-N(R^{17})-$  ( $R^{17}$  は水素、低級アルキルまたはアシルである) であり、

A<sup>13</sup>は1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレンである)であり、

nは0または1である。];

またはそれらの医薬として許容しうる塩類である。

#### 【0023】

化合物(I)～(III)の医薬として許容しうる好適な塩類は、慣用の無毒性の塩類であり、それらとしては、アルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)などの金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩(たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)、有機酸塩(たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩など)、無機酸塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)、アミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩などが挙げられる。

#### 【0024】

この発明の化合物(I)～(III)および医薬として許容されるそれらの塩は、1個またはそれ以上の不斉中心を含むことがあり、したがってそれらが鏡像異性体またはジアステレオ異性体として存在することがあり、この発明は、混合物および個々の異性体の両方を包含する。

#### 【0025】

この発明の化合物(I)～(III)および医薬として許容されるその塩は、溶媒和化合物の形態であることもあり、これもこの発明の範囲に含まれる。好ましい溶媒和化合物としては、水和物、エタノレートなどを挙げることができる。

生物学的研究に適した化合物(I)～(III)の放射能標識誘導体もまた、この発明の範囲に含まれる。

#### 【0026】

本明細書の上記および以下の記述において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好適な例および具体例を、以下に詳細に説明する。

「低級」なる語は、とくに断らない限り、1～6個の炭素原子を意味するものとする。

【0027】

好適な「アリール」ならびに「モノ（またはジまたはトリ）アリール低級アルキル」なる表現における好適な「アリール部分」としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

【0028】

好適な「低級アルキレン」としては、炭素原子数1～6の直鎖状または分枝鎖状のもの、たとえばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどが挙げられ、好ましいのは炭素原子数1～3のものである。

【0029】

好適な「低級アルキル」ならびに「モノ（またはジまたはトリ）アリール低級アルキル」なる表現における好適な「低級アルキル部分」としては、炭素原子数1～6の直鎖状または分枝鎖状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、好ましいのは炭素原子数1～4のものである。

【0030】

好適な「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシなどが挙げられる。

【0031】

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、（1）低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、それらは少なくとも1個の適当な置換基を有していてもよく、たとえば、低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル〔たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステ

ル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1  
 (または2) - アセトキシエチルエステル、1 (または2または3) - アセトキシ  
 プロピルエステル、1 - (または2または3または4) - アセトキシブチルエ  
 ステル、1 (または2) - プロピオニルオキシエチルエステル、1 (または2ま  
 たは3) - プロピオニルオキシプロピルエステル、1 (または2) - ブチリルオ  
 キシエチルエステル、1 (または2) - イソブチリルオキシエチルエステル、1  
 (または2) - ピバロイルオキシエチルエステル、1 (または2) - ヘキサノイ  
 ルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2 - エチルブチ  
 リルオキシメチルエステル、3, 3 - ジメチルブチリルオキシメチルエステル、  
 1 (または2) - ペンタノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルキルスル  
 ホニルオキシ低級アルキルエステル (たとえば2 - メシルエチルエステルなど)  
 、モノ (またはジまたはトリ) ハロ低級アルキルエステル (たとえば2 - ヨード  
 エチルエステル、2, 2, 2 - トリクロロエチルエステルなど)、低級アルコキシ  
 カルボニルオキシ低級アルキルエステル (たとえばメトキシカルボニルオキシ  
 メチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2 - メトキシカル  
 ボニルオキシエチルエステル、1 - エトキシカルボニルオキシエチルエステル、  
 1 - イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど)、フタリジリデン低  
 級アルキルエステル、(5 - 低級アルキル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール  
 - 4 - イル) 低級アルキルエステル [たとえば (5 - メチル - 2 - オキソ - 1,  
 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル、(5 - エチル - 2 - オキソ - 1  
 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル、(5 - プロピル - 2 - オキシ  
 - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) エチルエステルなど] ;

(2) 低級アルケニルエステル (たとえばビニルエステル、アリルエステルなど  
 ) ;

(3) 低級アルキニルエステル (たとえばエチニルエステル、プロピニルエステ  
 ルなど) ;

(4) 少なくとも1個の適当な置換基を有していてもよいモノ (またはジまたは  
 トリ) フェニル低級アルキルエステルなどの、少なくとも1個の適当な置換基を  
 有していてもよいアル低級アルキルエステル (たとえばベンジルエステル、4 -



メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステルなど）；

（5）少なくとも1個の適当な置換基を有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；

（6）フタリジルエステルなどのものが挙げられる。

#### 【0032】

「1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリール」なる表現における好適な「置換基」としては、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、上に例示したごとき低級アルキルなどが挙げられる。

#### 【0033】

好適な「シクロ低級アルカン」としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンおよびシクロヘキサンが挙げられる。

#### 【0034】

好適な「シクロ低級アルケン」としては、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテンおよびシクロヘキセンが挙げられる。

#### 【0035】

「各々に1個以上の適当な置換基を有していてもよいシクロ低級アルカンまたはシクロ低級アルケン」なる表現における好適な「置換基」としては、エポキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシなどが挙げられる。

#### 【0036】

好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

#### 【0037】

好適な「保護されたヒドロキシ」としては、アシルオキシなどが挙げられる。

【 0 0 3 8 】

好適な「アシル」ならびに「アシルオキシ」なる表現における好適な「アシル部分」としては、脂肪族アシル基および芳香族環または複素環を含有するアシル基が挙げられる。

【 0 0 3 9 】

そして、該アシルの好適な例としては、低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、スクシニル、ピバロイルなど）；

低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど）；

低級アルキルスルホニル（たとえばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニルなど）；

アレーンスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど）；

アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニルなど）；

アル低級アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニルなど）；

アル低級アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などが挙げられる。

【 0 0 4 0 】

好適な「ハロゲン」としては、塩素、臭素、沃素および弗素が挙げられる。

好適な「シクロ（C 5～C 8）アルケン」としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンテンおよびシクロオクテンが挙げられる。

【 0 0 4 1 】

好適な「シクロ（C 7～C 8）アルカン」としては、シクロヘプタンおよびシクロオクタンが挙げられる。

好適な「ビスシクロヘプタン」としては、ビスシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタンなど

が挙げられる。

【0042】

好適な「ビスクロヘプテン」としては、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプテン（たとえばビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-エンなど）などが挙げられる。

【0043】

「シクロ (C5~C8) アルケン、シクロ (C7~C8) アルカン、ビスクロヘプタン、ビスクロヘプテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンまたはピペリジンであって、各々に1個以上の適当な置換基を有していてもよい」なる表現における好適な「置換基」としては、イミノ、ヒドロキシ、オキソ、上に例示したときアシル、イミノ保護基などが挙げられる。

【0044】

好適な「イミノ保護基」としては、モノ（またはジまたはトリ）アリール低級アルキルなどが挙げられる。

【0045】

「1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレン」なる表現における好適な「置換基」としては、上に例示したとき低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル（たとえばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシルなど）などが挙げられる。

【0046】

化合物 (I) の好ましい具体例はつぎの通りである：

$R^1$  がカルボキシ、または保護されたカルボキシ（より好ましくはエステル化されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコキシカルボニル）であり、

$R^2$  が1~3個（より好ましくは1個）の適当な置換基を有していてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル）であり、

$R^3$  が1~3個（より好ましくは1個）の適当な置換基を有していてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル）であり、

$A^1$  が低級アルキレン（より好ましくはC1~C3アルキレン、とくに好まし

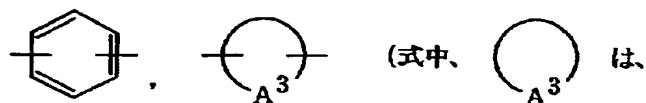
くはメチレン)であり、

$A^2$  が単結合、または低級アルキレン (より好ましくは C1~C3 アルキレン、とくに好ましくはメチレン) であり、

【0047】

$-Q^1-$  は

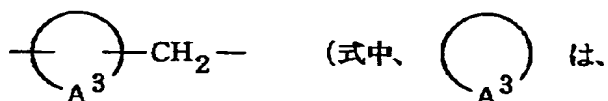
【化25】



エポキシ、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群から選ばれた1個の置換基を有していてもよいシクロ低級アルカンであるか、もしくはシクロ低級アルケンである)であるか、

【0048】

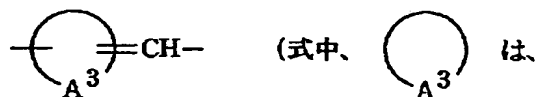
【化26】



エポキシおよびヒドロキシからなる群から選ばれた1個の置換基を有していてもよいシクロ低級アルカンであるか、もしくはシクロ低級アルケンである)であるか、または、

【0049】

【化27】



シクロ低級アルカンである)であるもの。

【0050】

化合物 (II) の好ましい具体例はつぎの通りである：

$R^4$  がカルボキシ、または保護されたカルボキシ (より好ましくはエステル化

されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコシカルボニル) であり、

$R^5$  が水素、ヒドロキシ、または保護されたヒドロキシ (より好ましくはアシルオキシ) であり、

$R^6$  が水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ (より好ましくはアシルオキシ)、低級アルキルまたはハロゲンであり、

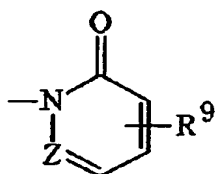
$A^5$  が低級アルキレン (より好ましくは C 1 ~ C 3 アルキレン、とくに好ましくはメチレン) であり、

$A^6$  が単結合、または低級アルキレン (より好ましくは C 1 ~ C 3 アルキレン、とくに好ましくはメチレンまたはエチレン) であり、

【0 0 5 1】

-  $R^8$  が

【化 2 8】

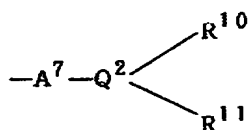


(式中、 $R^9$  は

ジアリール低級アルキル (より好ましくはジフェニル低級アルキル、とくに好ましくはジフェニルメチル) であり、Z は N または C H である) または

【0 0 5 2】

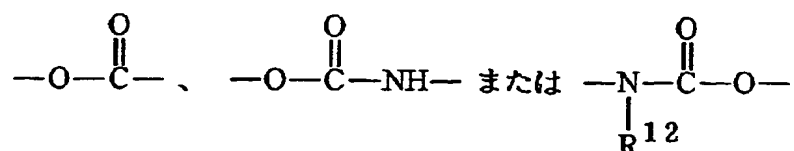
【化 2 9】



【0 0 5 3】

(式中、-  $A^7$  - は

【化 3 0】



【0 0 5 4】

( $R^{12}$  は水素または低級アルキルである) であり、

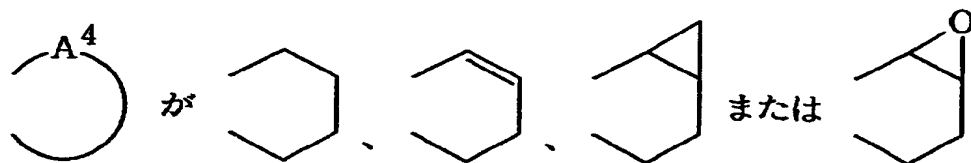
$Q^2$  は N または CH であり、

$R^{10}$  はアリール (より好ましくはフェニル) であり、

$R^{11}$  はアリール (より好ましくはフェニル) である) であり、

【0 0 5 5】

【化 3 1】



であるもの。

【0 0 5 6】

化合物 (I I I) の好ましい具体例はつぎの通りである：

$R^{13}$  がカルボキシ、または保護されたカルボキシ (より好ましくはエステル化されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコキシカルボニル) であり、

$R^{14}$  が低級アルキルを有していてもよいアリール (より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル、とくに好ましくはフェニルまたは C 1 ~ C 4 アルキルフェニル) であり、

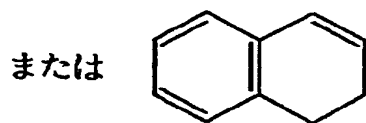
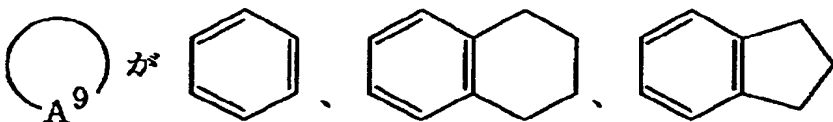
$R^{15}$  が低級アルキルを有していてもよいアリール (より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル、とくに好ましくはフェニルまたは C 1 ~ C 4 アルキルフェニル) であり、

$R^{16}$  が水素、低級アルキル (より好ましくは C 1 ~ C 4 アルキル、とくに好ましくはメチル)、ヒドロキシまたはアリール (より好ましくはフェニル) であり

$A^8$  が低級アルキレン（より好ましくは C 1 ~ C 4 アルキレン、とくに好ましくはメチレンまたはエチレン）であり、

【0 0 5 7】

【化 3 2】

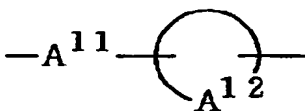


であり、

【0 0 5 8】

$-A^{10}-$  が

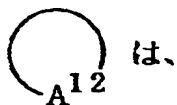
【化 3 3】



（式中、 $-A^{11}-$  は単結合、 $-CH_2-$  または  $-CO-$  であり、

【0 0 5 9】

【化 3 4】



シクロ（C 5 ~ C 8）アルケン、シクロ（C 7 ~ C 8）アルカン、ビスシクロヘプタン（より好ましくはビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタン）、ビスシクロヘプテン（より好ましくはビスシクロ [2. 2. 1] ヘプテン、とくに好ましくはビスシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-エン）、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンもしくはピペリジンであって、それらは各々にイミ

ノ、オキソ、アシル（より好ましくは低級アルカノイル、とくに好ましくはC1～C4アルカノイル）およびイミノ保護基（より好ましくはモノ（またはジまたはトリ）フェニル低級アルキル、とくに好ましくはフェニル低級アルキル）からなる群から選ばれた1～3個（より好ましくは1個または2個）の適当な置換基を有していてもよい）、または、

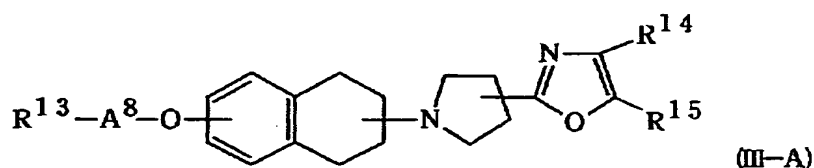
—X—A<sup>13</sup>—（式中、—X—は—O—、—S—もしくは—N（R<sup>17</sup>）—（R<sup>17</sup>は水素、低級アルキル（より好ましくはC1～C4アルキル）であるかもしくはアシル（より好ましくは低級アルカノイル、とくに好ましくはC1～C4アルカノイル）であり）、A<sup>13</sup>は、低級アルキル（より好ましくはC1～C4アルキル）およびヒドロキシ低級アルキル（より好ましくはヒドロキシC1～C4アルキル）からなる群から選ばれた1～3個（より好ましくは1個）の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレン（より好ましくはC1～C4アルキレン、とくに好ましくはメチレンまたはエチレン）である）であり、

nは0または1であるもの。

【0060】

化合物（III）のより好ましい化合物は、次式（III-A）の化合物である：

【化35】



【0061】

〔式中、R<sup>13</sup>はカルボキシ、または保護されたカルボキシ（より好ましくはエステル化されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコキシカルボニル）であり、

R<sup>14</sup>はフェニル、または低級アルキルフェニル（より好ましくはC1～C4アルキルフェニル）であり、

R<sup>15</sup>はフェニル、または低級アルキルフェニル（より好ましくはC1～C4ア



ルキルフェニル)であり、

A<sup>8</sup> は低級アルキレン (より好ましくはC1~C4アルキレン、とくに好ましくはメチレン) である。]

【0062】

本発明のとくに好ましいノンプロスタノイドープロスタグランジンI<sub>2</sub> アゴニストは、[3-[[(1S)-2-(4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-2-シクロヘキセン-1-イル]メチル]フェノキシ]酢酸、[3-[[(1S)-2-(4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-2-シクロペンテン-1-イル]メチル]フェノキシ]酢酸、N,N-ジフェニルカルバミン酸[[ (2R)-5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-2-イル]メチル]エステル、(1R)-1-[(2R)-2-(4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-5-カルボキシメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、[3-[[(2R)-2-(4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]メチル]フェノキシ]酢酸またはそれらの塩である。

【0063】

一般式(I)、(II)および(III)の化合物ならびに上記した特定の化合物は新規かまたは既知の化合物であり、下記の刊行物に記載されている方法またはそれと類似の方法によって調製できる。

国際公開番号: WO 95/17393

国際公開番号: WO 95/24393

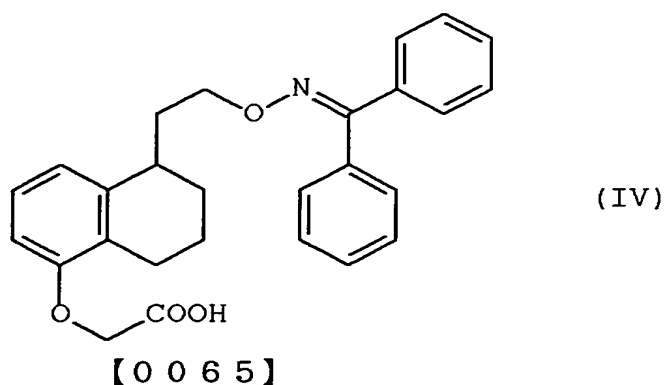
国際公開番号: WO 97/03973

【0064】

本発明で用いるノンプロスタノイドープロスタグランジンI<sub>2</sub> アゴニストの別の好ましい例としては、

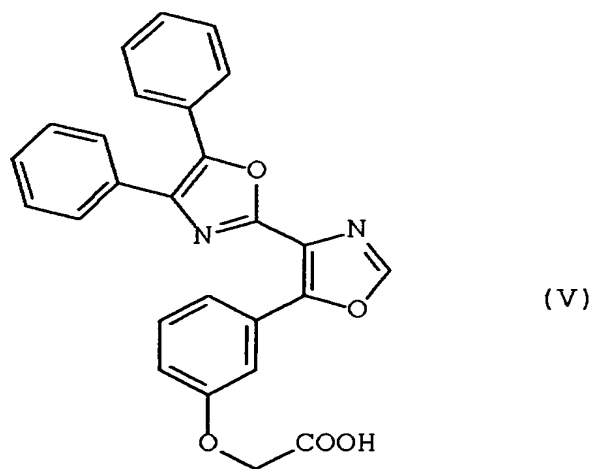
(1) 欧州特許公開番号EP578847A、EP548949A、EP542203A1、EP581187AまたはEP558062A (これらの公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする。)に記載の縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体、好ましくは、下記式(IV)の化合物またはその塩:

【化 3 6】



(2) 米国特許番号 US 5 3 4 8 9 6 9 (この公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする。) に記載のフェノキシ酢酸誘導体、好ましくは、下記式 (V) の化合物またはその塩:

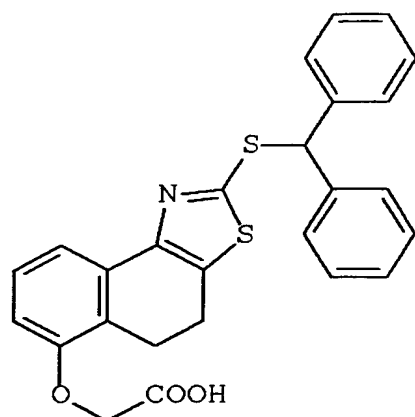
【化 3 7】



【0066】

(3) 国際公開番号 WO 9 8 / 1 3 3 5 6 (この公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする。) に記載の三環性化合物、好ましくは、下記式 (VI) の化合物またはその塩:

## 【化 38】



(VI)

などがあげられる。

## 【0067】

本発明の皮膚潰瘍の予防および／または治療用医薬組成物は、医薬製剤の形態、たとえば、ノンプロスタノイドープロスタグランジン I<sub>2</sub> アゴニストを活性成分として含有し、経直腸、経肺（経鼻または経口腔吸入）、経鼻、眼内、外用（局所）、経口または非経口（皮下、静脈内および筋肉内を含む）投与または吹入れに適した固体、半固体または液体（たとえば錠剤、ペレット剤、トローチ剤、カプセル剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤など）の形態で利用できる。

## 【0068】

この発明の医薬組成物は、製薬目的で慣用されている種々の有機または無機担体物質、たとえば賦形剤（たとえばスクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（たとえばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、デンプンなど）、崩壊剤（たとえばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウムなど）、滑沢剤（たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、香味剤（たとえ

ばクエン酸、メントール、グリシン、橙皮末など）、保存剤（たとえば安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、安定剤（たとえばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸など）、懸濁剤（たとえばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウムなど）、分散剤、水性希釈剤（たとえば水）、基剤ワックス（たとえばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリンなど）を含有することができる。

## 【0069】

有効成分は、通常、単位用量  $0.01 \text{ mg/kg} \sim 50 \text{ mg/kg}$  で1日1～4回投与すればよい。しかしながら、上記の用量は、患者の年齢、体重、状態または投与法に応じて、増減することができる。

ローション、ゲルおよびクリームとして投与する場合は、 $0.0001 \sim 10\%$ （好ましくは、 $0.01 \sim 5\%$ ）濃度の活性物質を毎日数回、例えば毎日2から5回局所に投与することができる。

## 【0070】

本発明でノンプロスタノイドープロスタグランジン I 2 アゴニストの代表例として試験化合物に用いた N, N-ジフェニルカルバミン酸 [[ (2R) - 5 - (カルボキシメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル] メチル] エステルは、国際公開番号 WO 95/24393 号公報に記載の方法およびそれに類似する方法にしたがって合成できるほか、下記の方法によっても合成できる。

## 【0071】

## 実施例 1

オキシ塩化リン  $300 \text{ ml}$  を  $5 \sim 10^\circ\text{C}$  に冷却し、(1R, 3S) - 1, 2, 2-トリメチルシクロペンタン-1, 3-ジカルボン酸 ( $150.0 \text{ g}$ ) を加え、懸濁攪拌する。発熱、発泡に注意しながら、 $5 \sim 10^\circ\text{C}$  で五塩化リン  $156.0 \text{ g}$  を分割添加する。発熱、発泡が納まってから五塩化リン  $390.0 \text{ g}$  を加え、15時間還流する（約  $110^\circ\text{C}$ ）。反応液を  $20 \sim 30^\circ\text{C}$  に冷却し、発熱、発泡に注意しながら  $70 \sim 80^\circ\text{C}$  の硫酸水溶液（濃硫酸  $6.75 \text{ g/水 } 1350 \text{ ml}$ ）中に滴下する（結晶析出する）。反応液を8時間還流し（約  $105^\circ\text{C}$ ）、反応液

が均一系になっていることを確認する。反応液を20～30℃に冷却し、ジクロロメタン1200mlで抽出する。水層をジクロロメタン750mlで2回再抽出し、これらのジクロロメタン層を合わせ、20%食塩水溶液750mlで2回洗浄する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固する（結晶析出する。）。トルエン150mlで置換濃縮を行い、濃縮残渣にトルエン300mlを加え、還流温度（約110℃）で結晶を完全に溶解する。1時間以上かけて0～5℃に冷却し、同温にて1時間熟成する（約85℃で結晶析出する。）。晶析液を濾過し、トルエン150mlで洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、（1S, 4R）-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸66.77gを紫色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ )

0.94 (3H, s), 1.09 (6H, s), 1.54-1.68 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.41-2.55 (1H, m)

MASS (ESI (+))

221.3 (M+Na)

【0072】

## 実施例2

ジメチルフォルムアミド500mlに室温下、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソ-5-ヒドロキシナフタレン100.0g、粉碎炭酸カリウム85.2gを加え、懸濁攪拌する。同温で30分間攪拌後、塩化ベンジル78.1gを加え、85～90℃で8時間攪拌する。反応液を10℃以下に冷却し、水1000mlを加えて粉碎炭酸カリウムを完全に溶解する。室温下、トルエン800mlで抽出し、トルエン層を分取する。一方、水層をトルエン500mlで再抽出する。これらのトルエン層を合わせて1N水酸化ナトリウム水溶液500ml、水500ml、20%食塩水500mlで順次洗浄する。得られた5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソナフタレンのトルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.04-2.17 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=5.9), 2.96 (2H, t, J=6.1), 5.09 (2

H, s), 7.07 (1H, m), 7.20-7.46 (6H, m), 7.67 (1H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

275.3 (M+Na)

【0073】

### 実施例 3

実施例 2 で得られた 5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソナフタレンのトルエン溶液にエタノール 500 ml を加える。室温下、水素化ホウ素ナトリウム 23.3 g を加え、1 時間還流する (約 78℃)。反応終了後、5℃以下に冷却し、予め調製した 5~10℃の 10%クエン酸水溶液 500 ml 中に滴下する。発泡がなくなるまで攪拌し、室温下、15%炭酸水素ナトリウム水溶液 500 ml、20%食塩水溶液 500 ml で順次洗浄する。得られた 5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールのトルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ )

1.67-2.04 (4H, m), 2.54-2.91 (2H, m), 4.73 (1H, br), 5.04 (2H, s), 6.78 (1H, m), 7.03-7.45 (7H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

277.2 (M+Na)

【0074】

### 実施例 4

実施例 3 で得られた 5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールのトルエン溶液に硫酸水素カリウム 42 g を加える。反応液を昇温し、内温が 110℃になるまで溶媒を留去する。その後 1 時間還流し、15℃以下に冷却する。反応液を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液 500 ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 500 ml、20%食塩水溶液 500 ml で順次洗浄した。得られた 5-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロナフタレンのトルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

2. 23-2. 34 (2H, m), 2. 86 (2H, t,  $J=8.7$ ), 5. 05 (2H, s), 5. 98-6. 07 (1H, m), 6. 43 (1H, m), 6. 68 (1H, d,  $J=7.4$ ), 6. 79 (1H, d,  $J=8.3$ ), 7. 08 (1H, m), 7. 20-7. 45 (5H, m)

【0075】

#### 実施例 5

実施例 4 で得られた 5-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロナフタレンのトルエン溶液を 5℃ 付近に冷却する。m-クロロ過安息香酸 133. 1 g を発熱に注意しながら 25℃ 以下で加える。20~25℃ で 1 時間攪拌し、10℃ 以下に冷却する。反応液を予め調製した (ヒドロサルファイトナトリウム 100 g + 水酸化ナトリウム 25 g) / 水 1000 ml 溶液で 2 回、10% 食塩水溶液 500 ml、20% 食塩水溶液 500 ml で順次洗浄する。得られた 4-ベンジルオキシ-1a, 2, 3, 7b-テトラヒドロナフト [1, 2-b] オキシレンのトルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1. 55-1. 79 (1H, m), 2. 28-2. 44 (2H, m), 3. 05-3. 13 (1H, m), 3. 73 (1H, m), 3. 84 (1H, d,  $J=4.2$ ), 5. 06 (2H, s), 6. 92 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7. 03-7. 41 (7H, m)

MASS (ESI (+),  $m/z$ )

275. 1 ( $M+Na$ )

【0076】

#### 実施例 6

実施例 5 で得られた 4-ベンジルオキシ-1a, 2, 3, 7b-テトラヒドロナフト [1, 2-b] オキシレンのトルエン溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 11. 7 g を加え、85~90℃ で 1 時間攪拌する。反応液を 5~10℃ に冷却し、不溶物を濾過する。濾液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 500 ml、水 500 ml、20% 食塩水溶液 500 ml で順次洗浄する。得られた 5-ベンジ

ルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキシナフタレノンのトルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

2. 52 (2H, t,  $J=7.0$ ), 3. 15 (2H, t,  $J=6.6$ ), 3. 58 (2H, s), 5. 09 (2H, s), 6. 75 (1H, d,  $J=7.6$ ), 6. 85 (1H, d,  $J=8.2$ ), 7. 13-7. 46 (6H, m)

MASS (ESI (+),  $m/z$ )

275. 3 ( $M+Na$ )

【0077】

#### 実施例 7

攪拌下、実施例 6 得られた 5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキシナフタレノンのトルエン溶液にトリメチルスルホキソニウムヨージド 91. 5 g、 $t$ -ブトキシカリウム 46. 6 g を順次加え、75~80℃で 3 時間攪拌する。反応液を 15℃以下に冷却し、水 874 ml、20%食塩水溶液 437 ml で順次洗浄を行う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濃縮乾固する。濃縮残査に酢酸エチル 164 ml を加えて溶解し、不溶物を濾過する。

$\gamma$ -アルミナ 500 g を酢酸エチルに懸濁し、カラムに仕込む。濃縮残査の酢酸エチル溶液を  $\gamma$ -アルミナカラムに仕込み、酢酸エチル 1000 ml を通液する。分取した酢酸エチル溶液を濃縮乾固し、5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ナフタレン-2, 2'-オキシラン] 68. 25 g (定量値) を黒褐色の油状物として得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1. 88 (2H, t,  $J=6.7$ ), 2. 76 (2H, s), 2. 93-3. 14 (4H, m), 5. 08 (2H, s), 6. 73 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7. 10 (1H, d,  $J=7.9$ ), 7. 25-7. 47 (5H, m)

MASS (ESI (+),  $m/z$ )

289. 2 ( $M+Na$ )

【0078】



## 実施例 8

5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ナフタレン-2, 2'-オキシラン] 68. 25 g (定量値) にテトラヒドロフラン 1365 ml、水 410 ml を加え、完全に溶解させる。p-トルエンスルホン酸一水和物 4. 87 g を加え、30~35℃で4時間攪拌する。反応液を20℃以下に冷却し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを7付近に調整する。40℃以下で有機溶媒 (テトラヒドロフラン) のみ濃縮し、酢酸エチル 1024 ml で抽出する。有機層を20%食塩水溶液 340 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。40℃以下で濃縮乾固し、トルエンで置換濃縮する (結晶析出する。)。濃縮残渣にトルエン 410 ml、n-ヘプタン 273 ml を加え、70~75℃で完全に溶解する。1時間以上かけて5~10℃に冷却し (45℃付近で結晶析出)、同温にて1時間熟成する。晶析液を濾過し、トルエン-n-ヘプタン混合溶媒 (3:2) 137 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノールの粗製物 44. 05 g を微黄色結晶として得る。

(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノールの粗製物 6. 00 g にトルエン 30 ml を加え、70~75℃で完全に溶解する。30分間以上かけて20~25℃に冷却し (55℃付近で結晶析出)、同温にて1時間熟成する。晶析液を濾過し、トルエン 12 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノール 5. 44 g を白色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1. 69-1. 99 (2H, m), 2. 04 (2H, br), 2. 84-2. 90 (4H, m), 3. 56 (2H, s), 5. 06 (2H, s), 6. 69-6. 76 (2H, m), 7. 09 (1H, t,  $J=7. 9$ ), 7. 25-7. 47 (5H, m)

MASS (ESI (+),  $m/z$ )

307. 2 ( $M+Na$ )

## 【0079】

## 実施例 9

ジメチルホルムアミド 12.5 ml に (5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノール 2.50 g、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 3.14 g、4-ジメチルアミノピリジン 0.32 g を加え、完全に溶解する。反応液を 5~10℃ に冷却し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 3.71 g を加え、1 時間攪拌する。反応液に水 25 ml を加え、酢酸エチル 125 ml で抽出する。酢酸エチル層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 25 ml、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 25 ml、20% 食塩水溶液 25 ml で順次洗浄し、濃縮乾固する。濃縮残査に n-ヘプタン 50 ml を加え、液量約 38 ml になるまで濃縮する。n-ヘプタン 12.5 ml を加え、20~25℃ で 1 時間熟成する。晶析液を濾過し、n-ヘプタン 20 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル 3.92 g を白色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1.00 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.64-2.54 (7H, m), 2.86-2.90 (4H, m), 4.24 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.68-6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.26-7.46 (5H, m)

MASS (ESI (+),  $m/z$ )

487.2 ( $M+\text{Na}$ )

## 【0080】

## 実施例 10

エタノール 210 ml に (1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [(5-ベン

ジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル 3. 50 g を加え、75~78℃に昇温し、完全に溶解させる。50~55℃に冷却し、種晶を加え、同温にて30分間攪拌する(結晶析出する。)。晶析液を30分間以上かけて25~27℃に冷却し、同温にて1時間攪拌する。晶析液を濾過し、未変性エタノール 28 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸[(2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル 1. 53 g (94% de) の白色結晶を得る。

【0081】

#### 実施例 11

エタノール 84 ml に (1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸[(2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル (94% de) 1. 40 g を加え、75~78℃に昇温し、完全に溶解させる。晶析液を1時間以上かけて25~27℃に冷却し(約55℃で結晶析出する。)、同温にて1時間攪拌する。晶析液を濾過し、未変性エタノール 11 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸[(2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル (99% de) 1. 20 g を白色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1. 00 (3H, s), 1. 08 (3H, s), 1. 13 (3H, s), 1. 62-2. 54 (6H, m), 2. 84-2. 90 (4H, m), 4. 24 (2H, s), 5. 07 (2H, s), 6. 68-6. 78 (2H, m), 7. 10 (1H, t,  $J=7. 9$ ), 7. 26-7. 46 (5H, m)

MASS (ESI (+),  $m/z$ )

487. 2 ( $M+\text{Na}$ )

## 【0082】

## 実施例 12

テトラヒドロフラン 80 ml、メタノール 80 ml と水 6 ml の混合溶媒に (1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [ ( (2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル (99% de) 8. 00 g を加え、攪拌する。20~25℃で24%水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を添加し、同温にて1時間攪拌する。水 80 ml を加え、1N塩酸水溶液を用いて pH 6~7 に調整する。有機溶媒 (テトラヒドロフラン、メタノール) を濃縮し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 80 ml を加え、20~25℃で1時間熟成する。晶析液を濾過し、水 80 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、( (2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノールの白色結晶 4. 70 g を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1. 70-1. 97 (4H, m), 2. 85-2. 91 (4H, m), 3. 57 (2H, s), 5. 06 (2H, s), 6. 70-6. 76 (2H, m), 7. 10 (1H, t,  $J=7. 9$ ), 7. 25-7. 46 (5H, m)

MASS (ESI (+)  $m/z$ )

307. 2 ( $M+\text{Na}$ )

## 【0083】

## 実施例 13

ピリジン 20 ml に ( (2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノール 4. 00 g を加え、溶解する。ジフェニルカルバミルクロライド 9. 78 g を加え、95~100℃で14時間攪拌する。反応液を55~60℃に冷却し、同温にてメタノール 40 ml を滴下し、さらに水 20 ml を滴下する。晶析液を20~25℃に冷却し、同温にて1時間熟成する。晶析液を濾過し、メタノール 40 ml、水 20 ml で順次洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、ジフェニルカルバミン酸 [ ( (2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-

2-イル) メチル] エステルの白色結晶 6.32 g を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1.65-1.88 (2H, m), 2.11 (1H, s), 2.74-2.91 (4H, m), 4.15 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=7.7$ ), 6.72 (1H, d,  $J=7.9$ ), 7.08 (1H, t,  $J=7.9$ ), 7.19-7.42 (15H, m)

MASS (ESI (+),  $m/z$ )

502.2 ( $M+\text{Na}$ )

【0084】

#### 実施例 14

テトラヒドロフラン 180 ml とメタノール 60 ml の混合溶媒にジフェニルカルバミン酸 [ ( (2R) - 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル 6.00 g を加え、溶解する。蟻酸アンモニウム 2.37 g / 水 18 ml 溶液及び 10% Pd-C 0.36 g / 水 12 ml 懸濁液を順次加え、25~30℃で2時間攪拌する。反応液を濾過し、濾過した 10% Pd-C を 50% メタノール 12 ml で洗浄する。濾液及び洗液を合わせ、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、メタノール) を濃縮する。濃縮残査を酢酸エチル 120 ml で抽出し、20% 食塩水溶液 30 ml で2回洗浄し、抽出液を濃縮乾固する (結晶析出する)。濃縮残査にトルエン 60 ml を加えて 60~65℃に昇温し、同温で n-ヘプタン 60 ml を1時間かけて滴下する。晶析液を30分間以上かけて 5~10℃に冷却し、同温にて1時間熟成する。晶析液を濾過し、n-ヘプタン 30 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、ジフェニルカルバミン酸 ( (2R) - 2, 5-ジヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチルエステル 4.64 g を白色結晶として得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ )

1.19-1.27 (2H, m), 2.52-2.75 (4H, m), 4.09 (2H, d,  $J=1.5$ ), 6.46 (1H, d,  $J=7.5$ ), 6.55 (1H, d,  $J=7.9$ ), 6.89 (1H, t,  $J=7.8$ ), 7.19-

7.40 (10H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

412.2 (M+Na)

N, N-ジフェニルカルバミン酸 [ [(2R)-5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル] メチル] エステルは、実施例 13 で得られた N, N-ジフェニルカルバミン酸 [(2R)-2, 5-ジヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステルから国際公開番号 WO 95/24393 公報記載されている方法またはそれと類似する方法によって合成することもできる。

【0085】

【発明の効果】

ヒトまたは動物における皮膚潰瘍の予防および／または治療のために本発明において使用するノンプロスタノイドプロスタグランジン I<sub>2</sub> アゴニストの有用性を示すために、その代表的化合物の薬理試験データを以下に示す。

【試験化合物】

(1) N, N-ジフェニルカルバミン酸 [ [(2R)-5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル] メチル] エステル (以下、試験化合物という)

【0086】

試験例 1 (db/dbマウス皮膚欠損創モデル)

【実験方法】

10週齢の雄性 C57BL/KsJ db/dbマウス (db/dbマウス) およびその control である C57BL/KsJ +m/+mマウス (+m/+mマウス) 背部の毛を除毛クリームで除毛した。3日後、眼科用ハサミを用いて背部正中線を軸とした直径約 1.5cm の円形の皮膚を除去し、完全皮膚欠損創を作製した。その後、欠損創部をポリウレタンフィルム剤で覆った。欠損創作製当日から連続 19 日間、100  $\mu$  l の試験化合物溶液および蒸留水 (vehicle) をシリンジにとり、ポリウレタンフィルム剤を通して 1 日 1 回塗布した。ポリウレタンフィルム剤は毎日取り替え、3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で消毒後、薬物を前述の様に塗布した。また、創傷面積をトレース法にて軽麻酔下で原則 1 日置きに

測定した。薬物塗布の初期創傷面積を100%として、各測定日における面積比を算出した。

【0087】

〔実験結果〕

塗布期間を通して、db/dbマウスの蒸留水塗布群は、+m/+mマウス（蒸留水塗布）に比べ有意に治癒の遅延が観察された。0.01および0.1%試験化合物溶液100 $\mu$ l/day塗布群は、蒸留水(vehicle)塗布群に比べ有意に治癒を促進した。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 皮膚潰瘍または褥瘡の予防および／または治療剤の提供

【解決手段】 本発明は、ノンプロスタノイドープロスタグランジン  $I_2$  アゴニストを活性成分として含有する医薬製剤を提供することで、上記課題を解決するものである。

【選択図】 なし



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005245]

1. 変更年月日	1990年 8月17日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
氏 名	藤沢薬品工業株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**